

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Rute pemberian secara oral merupakan rute yang paling umum digunakan hingga 50 – 60% dari keseluruhan bentuk sediaan. Bentuk sediaan padat pada umumnya lebih disukai karena mudah pemberiannya, dosis yang akurat, dapat digunakan sendiri, tanpa rasa sakit, dan penerimaan pasien yang baik. Bentuk sediaan padat yang umum adalah tablet dan kapsul. Pada beberapa pasien terutama golongan pediatri dan geriatri mengalami kesulitan dalam mengkonsumsi sediaan tablet dan kapsul gelatin keras. Sehingga pasien tidak mendapatkan obat dalam bentuk tablet konvensional. Pada kondisi tertentu seperti dalam kondisi mabuk sering kali merasa tidak nyaman dalam menelan sediaan konvensional. Masalah ini dapat diatasi dengan mengkreasikan bahan yang secara cepat dapat terdisintegrasi, terdispersi dan terlarut dimana proses tersebut tidak memerlukan air untuk menelan. Sediaan yang diletakkan di mulut dibiarkan terlarut atau terdispersi dalam saliva yang kemudian tertelan seperti pada umumnya (Debjit *et al*, 2009).

*Orally Disintegrating Tablet* (ODT) ditujukan untuk disintegrasi di mulut ketika kontak dengan air ludah/saliva dalam waktu kurang dari 60 detik, atau lebih baik kurang dari 40 detik (Kundu dan Sahoo, 2008), tetapi menurut Farmakope Eropa yaitu kurang dari 3 menit (Anonim, 2005). Sediaan ini di desain untuk dapat hancur di rongga mulut ketika diletakkan di lidah oleh oleh saliva tanpa perlu dikunyah atau dengan bantuan air untuk pelepasan obat (Fu *et al.*, 2007; Bhowmik *et al.*, 2009), sehingga dapat mempermudah dan meningkatkan kepatuhan pasien pediatri maupun

geriatri dalam penggunaan obat. Pada ODT sebagian obat dimungkinkan untuk diabsorpsi di daerah pre-gastrik seperti mulut, faring, dan esofagus ketika air ludah turun ke lambung (Sharma, *et.al.*, 2005), sehingga ketersediaan hayati obat dapat meningkat dan akhirnya juga dapat meningkatkan efektifitas terapi. Faktor yang berperan penting pada ODT adalah pemilihan bahan penghancur untuk mendapatkan waktu hancur tablet yang singkat dan stabil dalam penyimpanan (Kucinskaite *et al.*, 2007).

Dalam penelitian ini, superdisintegran yang digunakan yaitu *Sodium Starch Glycolate* (SSG). Konsentrasi yang biasa digunakan dalam formulasi antara 2-8% dengan konsentrasi optimum 4% (Rowe *et al.*, 2009). Kelebihan SSG dibandingkan superdisintegran lain ialah memiliki daya pengembang yang cukup besar dengan masih menjaga keutuhan tablet sehingga pengembangan tersebut memberikan dorongan ke daerah sekelilingnya sehingga dapat membantu proses pecahnya tablet (Sheth *et al.*, 1980). Pada formulasi tablet yang dibuat juga memperhatikan rasa yang dihasilkan. Karena bagaimanapun rasa yang manis pada tablet akan membuat penerimaan pasien meningkat terutama pada pediatri dan geriatri dalam tujuan mencegah muntah, sehingga menggunakan bahan pengisi manitol untuk meningkatkan rasa manis pada formulasi ODT (Kuccherkar, Badhan, dan Mahjan, 2003). Granul manitol dapat mengalir dengan baik dan secara parsial dapat meningkatkan sifat alir dari bahan lain. Eksiipien ini umumnya tidak bisa digunakan dengan konsentrasi bahan lain melebihi 25% dari berat total, dalam penelitian ini digunakan manitol sebagai pemanis dengan konsentrasi 10%.

Bahan aktif terpilih adalah domperidone yang bekerja sebagai antidopaminergik dan digunakan secara umum untuk menekan muntah atau sebagai agen prokinetik. Domperidone juga termasuk dalam

*Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Domperidone memiliki waktu paruh yang lama dan dalam kasus muntah diperlukan pelepasan obat yang cepat (Prajapati and Patel, 2010). Oleh karena itu, domperidone dipilih sebagai model dalam penelitian ini untuk mengembangkan formulasi ODT. Domperidone sesuai untuk formulasi sediaan ODT karena memiliki dosis yang kecil yaitu 10-20 mg 3-4 kali sehari; maksimal 80 mg per hari (Anonim, 2011), pada penelitian ini digunakan dosis 10 mg. Selain itu, domperidone merupakan bahan aktif yang memiliki sifat alir yang sangat buruk, sehingga perlu eksipien yang bisa menutupi sifat dari domperidone untuk menghindari kerapuhan pada proses pembuatan ODT, dan eksipien yang diperlukan harus sesuai untuk pembuatan ODT domperidone. Domperidone memiliki kemampuan absorpsi per oral dengan bioavailabilitas 13-17%. Rendahnya bioavailabilitas disebabkan karena metabolisme lintas pertama di hati dan metabolisme pada dinding usus.

Kulit pisang merupakan bahan buangan (limbah buah pisang) yang cukup banyak jumlahnya. Pada umumnya kulit pisang belum dimanfaatkan secara nyata, hanya dibuang sebagai limbah organik saja atau digunakan sebagai makanan ternak seperti kambing, sapi dan kerbau. Jumlah kulit pisang yang cukup banyak akan memiliki nilai jual yang menguntungkan apabila bisa dimanfaatkan sebagai bahan baku makanan (Susanti, 2006).

Hasil analisis kimia menunjukkan bahwa kulit pisang mengandung air sebesar 68,9% dan karbohidrat sebesar 18,5% (Munadjim, 1984). Karbohidrat atau Hidrat Arang yang dikandung oleh kulit pisang adalah amilum. Amilum kulit pisang mengandung senyawa utama yaitu amilosa dan amilopektin. Amilopektin bersifat lebih lekat dan cenderung membentuk gel apabila disuspensikan dengan air, sehingga pada penelitian ini digunakan amilum kulit pisang sebagai bahan pengikat tablet. Pengaruh

pengikat adalah memperbaiki kekuatan dan kerapuhan granul serta tablet, sehingga dapat mempengaruhi karakteristik tablet yang dihasilkan. Penggunaan amilum sebagai bahan pengikat, jika digunakan dalam bentuk basah (mucilago) umumnya adalah 2-5% (Jufri *et al*, 2006). Telah dilaporkan bahwa amilum mengalami deformasi plastik selama kompresi, tetapi sifat ini tergantung pada ukuran, distribusi ukuran dan bentuk partikel (Swabrick, 2007). Kulit pisang yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit pisang agung. Pisang agung memiliki kulit buah yang panjang dan tebal, serta relatif tahan pada penyimpanan.

Bahan pengisi yang digunakan yaitu Avicel PH101. Dikenal beberapa macam Avicel antara lain Avicel PH101 dan Avicel PH102. Avicel PH101 merupakan produk asli yang diperoleh dengan cara hidrolisa asam dari selulosa murni, sedangkan Avicel PH102 merupakan produk aglomerasi dengan distribusi ukuran partikel yang lebih besar (Sheth *et al*, 1980). Avicel PH101 merupakan pengisi tablet yang paling kompresibel dan memiliki potensi pengisi yang tertinggi, karena bersifat kompresibel Avicel PH101 pada umumnya tahan terhadap penambahan pelicin (lubrikan) tanpa pengaruh pelunakan yang signifikan. Konsentrasi Avicel PH101 yang digunakan sebagai pengisi tablet adalah 20-90%. Sebagai bahan pelicin (lubrikan) dalam kapsul dan tablet digunakan Magnesium stearat dengan konsentrasi 0,25%-5,0% w/w (Rowe *et al*, 2009). Dalam penelitian ini digunakan Magnesium stearat sebagai pelicin dengan konsentrasi 1%.

Pada penelitian ini digunakan metode kempa langsung karena metode ini merupakan salah satu metode formulasi ODT. Kempa langsung merupakan teknik pembuatan tablet yang paling sederhana. Teknik ini dapat diterapkan pada pembuatan ODT karena ketersediaan dari eksipien terutama superdisintegrant dan eksipien berdasar gula (Debjit *et al*, 2009). Pada beberapa teknologi tablet terdisintegrasi oral berdasarkan kempa langsung,

dengan penambahan superdisintegran dapat mempengaruhi laju disintegrasi dan mempercepat disolusi. Adanya bahan – bahan lain seperti eksipien yang larut air dapat mempercepat proses disintegrasi (Debjit *et al.*, 2009).

Ko-proses merupakan teknik campuran dua atau lebih bahan pengisi yang berinteraksi pada tingkat sub-partikel, yang bertujuan untuk saling memberikan peningkatan fungsi serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari komponen individu (Chougule *et al.*, 2012). Campuran eksipien yang digunakan memiliki nilai lebih dibandingkan eksipien sederhana. Pilihan pengisi, disintegran, lubrikan, dan konsentrasinya tergantung pada optimasi semua parameter tablet dan pertimbangan fungsionalitas tiap eksipien formulasi serta interaksinya (Siregar, 2010).

Berdasarkan hal diatas, mendorong untuk membuat bahan ko proses yang mengandung bahan SSG (*superdisintegrant*) dengan maksud untuk dapat mempercepat waktu hancur ketika kontak dengan saliva. Pengikat yang digunakan dalam penelitian ini adalah amilum dari kulit pisang, dimana amilum kulit pisang akan mengalami deformasi plastik selama kompresi tergantung pada ukuran, distribusi ukuran, dan bentuk partikel. Pengisi yang digunakan Avicel PH101, manitol sebagai pemanis serta magnesium stearat sebagai pelicin. Pembuatan bahan ko-proses menggunakan metode granulasi basah, karena dengan proses granulasi dapat memperbaiki sifat alir yang buruk, sehingga dapat digunakan untuk pembuatan ODT dengan metode kempa langsung.

Dalam penelitian ini dilakukan optimasi untuk mendapatkan formula sesuai dengan kriteria yang ditetapkan. Faktor yang dioptimasi adalah konsentrasi Amilum Kulit Pisang sebagai pengikat dan SSG sebagai superdisintegran. Amilum sebagai pengikat berpengaruh pada kekerasan tablet dimana semakin tinggi konsentrasi pengikat akan meningkatkan kekerasan tablet dan dapat memperpanjang waktu hancur, sedangkan SSG

sebagai superdisintegran berpengaruh pada waktu hancur tablet dimana semakin tinggi konsentrasi superdisintegran dapat mempercepat waktu hancur tablet dan dapat menyebabkan tablet yang mudah rapuh. Dari kedua parameter ini menunjukkan sifat yang berkebalikan atau konflikting sehingga perlu dilakukan optimasi untuk mendapatkan formula yang optimum dengan membedakan konsentrasi pengikat dan penghancur untuk tiap formula.

Penelitian ini menggunakan desain optimasi *factorial design*, dengan menggunakan dua faktor dan dua tingkat. Faktor yang digunakan adalah konsentrasi pengikat (amilum kulit pisang) dan konsentrasi penghancur (SSG). Tingkat rendah dan tingkat tinggi untuk bahan pengikat 2% dan 4% sedangkan untuk bahan penghancur 3% dan 5%. Respon yang diamati meliputi nilai *Carr's index*, *Hausner ratio*, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, waktu pembasahan, dan rasio absorpsi air pada ODT.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi amilum kulit pisang sebagai pengikat dan konsentrasi SSG sebagai superdisintegran maupun interaksinya terhadap karakteristik bahan ko-proses yang dihasilkan?
2. Bagaimana merancang formula optimum bahan ko-proses dengan kombinasi amilum kulit pisang dan SSG untuk sediaan ODT?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi amilum kulit pisang sebagai pengikat dan konsentrasi SSG sebagai superdisintegran maupun interaksinya terhadap karakteristik bahan ko-proses yang dihasilkan.
2. Memperoleh rancangan formula optimum bahan ko-proses dengan kombinasi amilum kulit pisang dan SSG untuk sediaan ODT.

### **1.4. Hipotesis Penelitian**

1. Adanya pengaruh dari variasi konsentrasi amilum kulit pisang sebagai pengikat dan konsentrasi SSG sebagai superdisintegran maupun interaksinya terhadap karakteristik bahan ko-proses yang dihasilkan.
2. Formula optimum bahan ko-proses dapat diperoleh menggunakan kombinasi amilum kulit pisang dan SSG untuk sediaan ODT.

### **1.5. Manfaat Penelitian**

Penelitian yang dilakukan diharapkan dapat meningkatkan pemanfaatan limbah kulit pisang sebagai amilum untuk bahan tambahan dalam formulasi sediaan tablet